

**5-AMIDINO-2-HYDROXYBENZENESULFONAMIDE DERIVATIVES,
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME AND
INTERMEDIATES FOR THEIR PREPARATION**

Publication number: WO0228827

Publication date: 2002-04-11

Inventor: OKAZAKI KOSUKE (JP); UCHIDA MASAHIKO (JP);
MUKAIYAMA HARUNOBU (JP); KOBAYASHI HIROAKI
(JP); KAI YUICHIRO (JP); TAKEUCHI HIDEKI (JP);
YOKOYAMA KENJI (JP); TERAQ YOSHIHIRO (JP);
HOYANO YUJI (JP); SHIOHARA HIROAKI (JP);
KIKUCHI NORIHIKO (JP)

Applicant: KISSEI PHARMACEUTICAL (JP); OKAZAKI KOSUKE
(JP); UCHIDA MASAHIKO (JP); MUKAIYAMA
HARUNOBU (JP); KOBAYASHI HIROAKI (JP); KAI
YUICHIRO (JP); TAKEUCHI HIDEKI (JP); YOKOYAMA
KENJI (JP); TERAQ YOSHIHIRO (JP); HOYANO YUJI
(JP); SHIOHARA HIROAKI (JP); KIKUCHI NORIHIKO
(JP)

Classification:






- international: A61P7/02; A61P9/10; C07C311/29; C07C311/37;
C07C317/32; C07D277/28; A61P7/00; A61P9/00;
C07C311/00; C07C317/00; C07D277/00; (IPC1-7):
C07C311/37; A61K31/216; A61K31/4245; A61K31/426;
A61K31/5375; A61P7/02; A61P9/10; C07C311/29;
C07C317/32; C07D271/10; C07D277/28; C07D295/18

- european: C07C311/29; C07C311/37; C07C317/32


Application number: WO2001JP08670 20011002

Priority number(s): JP20000305569 20001004; JP20010191486 20010625

Also published as:

 EP1331221 (A1)
 US2006116361 (A
 MXPA03002975 (A
 CN1468215 (A)
 CA2423631 (A1)

Cited documents:

 WO0059876
 WO0050390
 XP000561169

Report a data error he

Abstract of WO0228827

5-Amidino-2-hydroxybenzenesulfonamide derivatives of the general formula [I] or their pharmacologically acceptable salts, exhibiting potent and selective inhibitory activity against activated blood coagulation factor X and being useful as preventive or therapeutic drugs for diseases whose onset is related to activated blood coagulation factor X; pharmaceutical compositions containing the same; their use in medicines; and intermediates for their preparation: [I] wherein R<1> is hydrogen or optionally substituted lower alkyl; R<2> is di(lower alkyl)amino, lower alkyl, cycloalkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heterocycloalkyl, or an optionally substituted aromatic heterocyclic group; T is oxygen, sulfur, sulfonyl, or the like; Q is hydrogen or optionally substituted lower alkyl; and Z is hydrogen, hydroxyl, or th

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002年4月11日 (11.04.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/28827 A1(51) 国際特許分類: C07C 311/37, 317/32, 311/29, C07D
295/18, 277/28, 271/10, A61K 31/216, 31/5375, 31/426,
31/4245, A61P 7/02, 9/10

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/08670

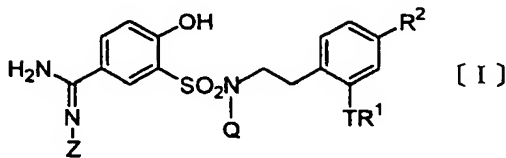
(22) 国際出願日: 2001年10月2日 (02.10.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-305569 2000年10月4日 (04.10.2000) JP
特願2001-191486 2001年6月25日 (25.06.2001) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): キッセイ
薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL
CO., LTD.) [JP/JP]; 〒399-8710 長野県松本市芳野19番
48号 Nagano (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 岡崎浩輔
(OKAZAKI, Kosuke) [JP/JP]; 〒399-8101 長野県南
安曇郡三郷村大字明盛152-8 Nagano (JP). 内田雅彦
(UCHIDA, Masahiko) [JP/JP]; 〒399-8302 長野県南
安曇郡穂高町大字北穂高2544-95 Nagano (JP). 向山晴信
(MUKAIYAMA, Harunobu) [JP/JP]; 〒399-8301 長野
県南安曇郡穂高町大字有明5944-63 Nagano (JP). 小林
広明 (KOBAYASHI Hiroaki) [JP/JP]; 〒399-0011 長
野県松本市寿北7-1-9 Nagano (JP). 甲斐裕一郎 (KAI,
Yuichiro) [JP/JP]; 〒399-8212 長野県南安曇郡堀金村
大字三田448-4 Nagano (JP). 竹内秀樹 (TAKEUCHI,Hideki) [JP/JP]; 〒399-8205 長野県南安曇郡豊科町大
字豊科4919-18 メゾンマロニエ203号 Nagano (JP). 横
山健二 (YOKOYAMA, Kenji) [JP/JP]; 〒399-8304 長野
県南安曇郡穂高町大字柏原4509 キッセイ第三青友寮
Nagano (JP). 寺尾嘉洋 (TERAO, Yoshihiro) [JP/JP]; 〒
390-0312 長野県松本市岡田松岡字川畑187-8 ファン
メイド201 Nagano (JP). 保屋野雄志 (HOYANO, Yuji)
[JP/JP]; 〒399-8204 長野県南安曇郡豊科町大字高家
5279-41 Nagano (JP). 塩原寛明 (SHIOHARA, Hiroaki)
[JP/JP]; 〒390-1301 長野県東筑摩郡山形村1267
Nagano (JP). 菊池紀彦 (KIKUCHI, Norihiko) [JP/JP];
〒390-1242 長野県松本市大字和田3479 Nagano (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,
PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).添付公開書類:
— 国際調査報告書2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。(54) Title: 5-AMIDINO-2-HYDROXYBENZENESULFONAMIDE DERIVATIVES, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS
CONTAINING THE SAME AND INTERMEDIATES FOR THEIR PREPARATION(54) 発明の名称: 5-アミジノ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド誘導体、それを含有する医薬組成物及びそ
の製造中間体alkyl; R² is di(lower alkyl)amino, lower alkyl, cycloalkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heterocycloalkyl, or an
optionally substituted aromatic heterocyclic group; T is oxygen, sulfur, sulfonyl, or the like; Q is hydrogen or optionally substituted
lower alkyl; and Z is hydrogen, hydroxyl, or the like.(57) Abstract: 5-Amidino-2-hydroxybenzenesulfonamide
derivatives of the general formula [I] or their pharmaco-
logically acceptable salts, exhibiting potent and selective
inhibitory activity against activated blood coagulation factor
X and being useful as preventive or therapeutic drugs for
diseases whose onset is related to activated blood coagulation
factor X; pharmaceutical compositions containing the same;
their use in medicines; and intermediates for their preparation:
[I] wherein R¹ is hydrogen or optionally substituted lower

[続葉有]

抗血小板薬の臨床効果と使いかた

池田康夫

慶應義塾大学医学部内科、いけだ・やすお

はじめに ●

血栓・塞栓症は大別すると動脈血栓症、深部静脈血栓症/肺塞栓症、心原性脳塞栓症に分けられる。最も頻度が多く、わが国の死因統計のトップを占めるのは動脈血栓症であり、循環器領域では心筋梗塞・不安定狭心症などがあげられ、いずれも動脈硬化を基盤にして、血管内腔を閉塞する血栓が形成される病態と理解される。

動脈血栓と静脈血栓の形成過程には大きな差異がある。動脈血栓形成の trigger は動脈硬化プラークの破綻に始まる血小板の血管内皮下組織への粘着であるのに対し、静脈内で形成される血栓は多くの場合、血流のうっ滞により血液凝固カスケードの活性化が起こることに始まる。前者では血小板の活性化・凝集が主役をなすのに対し、後者では血液凝固亢進によるフィブリン形成が血栓の主役をなす。しかし、血小板凝集塊の形成・フィブリン形成はそれぞれが単独で起こるわけではなく、互いに影響を及ぼし合って反応が進んでいく。このような発症過程から考えるとこれら血栓・塞栓症の治療の原則は、動脈血栓症の治療・予防には抗血小板薬の投与が、深部静脈塞栓症/肺塞栓症、心原性脳塞栓症の治療・予防には抗凝固薬の投与が妥当であることがうなずける。

1996 年 Schomig らは単一施設における臨床試験として冠動脈ステント後の血栓による再閉塞予防に関して抗血栓療法としての抗血小板療法と抗凝固療法を比較した¹⁾。

PTCA 後にステント使用した症例を二群に無作為化した。A 群(257 例)ではチクロピジン 250 mg×2/日、アスピリン 100 mg×2/日を 4 週間投与し、B 群(260 例)ではヘパリンを 5~10 日間 5,000 単位使用に加えて、INR を 3.5~4.5 に保つようにワルファリンを 4 週間投与した。心エンドポイント(死亡、急性心筋梗塞、再インターベン

ションなど)は A 群で 4 例(1.6%)のみにみられたのに対し、B 群では 16 例(6.2%)であった($p=0.01$)。ステント後急性閉塞症例も A 群で 2 例(0.8%)、B 群で 14 例(5.4%)と A 群では有意に少なかった。さらに重要なことは、A 群では重大な出血副作用は全くみられなかったのに対し、B 群では 17 例(6.5%)にみられた。

このように、動脈硬化プラークの破綻やインターベンションによる血管内皮細胞障害に始まり、血小板の粘着、引き続いて起こる血小板凝集塊形成が動脈血栓症の病態の中心をなすとの理解に基づき、これらの反応を制御する薬剤として抗血小板薬の投与が行われ、現在、抗血小板療法としての EBM が確立しつつある。

抗血小板療法の EBM ●

血栓性疾患における抗血小板療法の有効性を調査・解析している国際的機関として英国に本部を置く、Antiplatelet Trialists' Collaboration (APT)があり、抗血小板療法の無作為化比較試験成績を集計し、メタ解析した結果を 1988 年、1994 年の 2 回にわたり報告した(図 1)²⁾。APT は最近、Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT)と組織変更され、2002 年に最新の抗血小板療法の臨床成績として、血栓症一次、二次予防試験の結果を報告した³⁾。現時点で最も信頼性の高いアスピリンを中心とした抗血小板療法の EBM と理解することができる。ATT の報告は、287 の抗血小板療法の無作為化試験のメタ解析の成績であり、その対象症例数は 200,000 人にのぼっている。抗血小板療法が血栓症の二次予防に明らかに効果がある疾患として、これまでにあげられていた急性心筋梗塞、不安定狭心症、心筋梗塞の既往、冠動脈インターベンション、バイパス手術、脳梗塞の既往、TIA などでの有効性を再確

血栓・塞栓症の治療の原則は、動脈血栓症の治療・予防には抗血小板薬の投与が、深部静脈血栓症/肺塞栓症、心原性脳塞栓症の治療・予防には抗凝固薬の投与が妥当である。

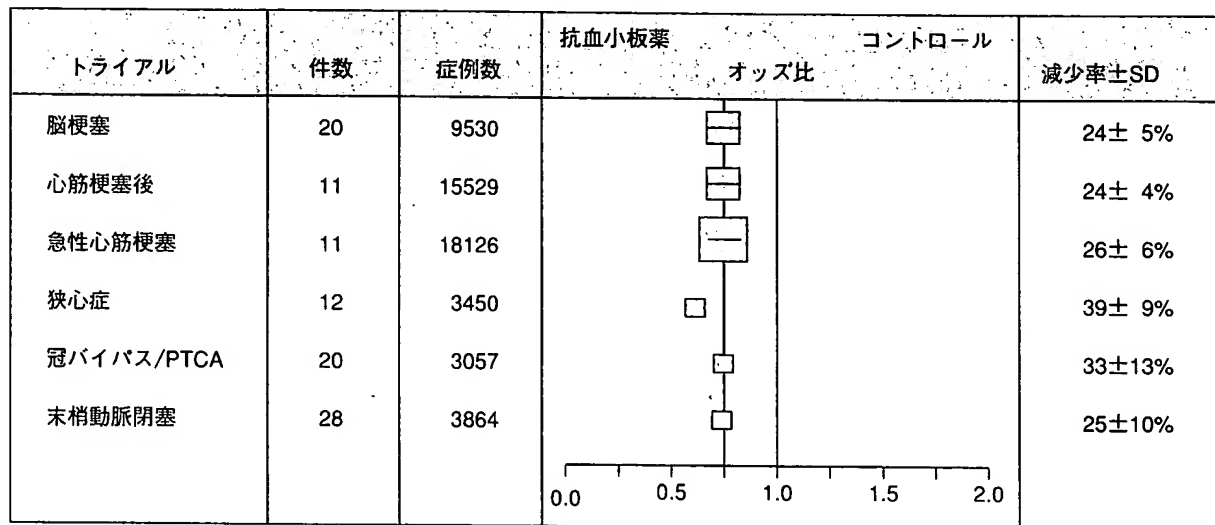


図1 抗血小板薬による血栓症の二次予防 (APT)
エンドポイント：脳卒中/急性心筋梗塞/血管死

認したほか、急性脳梗塞、末梢動脈疾患、深部静脈血栓症での抗血小板療法の有用性を新たに確認した。これらの試験でのエンドポイントは、脳卒中/急性心筋梗塞発症、血管死などの所謂血管性事故であり、抗血小板薬の投与によりどのカテゴリーの試験でも20～30%のエンドポイント減少率がみられる。

一方、血栓症の一次予防に対する抗血小板療法の効果については、米国、英国でそれぞれ大規模試験が行われている。米国で行われた試験は、Physicians' Health Studyと呼ばれるものであり⁴⁾、低用量アスピリン(325 mg/日、隔日)が心血管性疾患の発症を予防し、それによる死亡を減少させ得るかとの命題について、22,071名の男性医師を対象にして無作為化プラセボコントロール二重盲検試験で検証したものである。アスピリン服用群での心筋梗塞の発症は139名であったが、これはプラセボ群の239名に比べて有意に低く(相対危険度は0.56, $p<0.00001$)、発症リスク減

少率は44%であり、アスピリンの予防効果が心筋梗塞で明らかに認められた。

心血管障害による死亡については、アスピリン群で81名、プラセボ群で83名であり、両群間に有意差はなかった($p=0.87$)。

アスピリンによる血栓症の一次予防については他にBritish Doctors' Trialがある⁵⁾。この試験ではアスピリンの有効性は証明されなかった。二つの臨床試験の差はアスピリンの用量(325 mg 隔日と500 mg 連日)、臨床試験の方法(placebo-control, double blindとsingle blind)、服薬状況、エンドポイントの定義などにあるが、最も大きな差は症例数であろう(22,071名と5,139名)。

最近、糖尿病、高脂血症、高血圧など動脈硬化のリスクを有している患者を対象にしたアスピリンによる血栓症一次予防試験(PPP試験)の結果が報告され、これらの患者におけるアスピリンによる血栓症予防効果が確認された⁶⁾。

動脈硬化プラークの破綻やインターベンションによる血管内皮細胞障害に始まり、血小板の粘着，引き続いて起こる血小板凝集塊形成が動脈血栓症の病態の中心をなすとの判断に基づき，これらの反応を抑制する薬剤として抗血小板薬の投与が行われ，現在，抗血小板療法としての EBM が確立しつつある。

抗血小板薬の種類とその特徴 ●

わが国には，作用機序が異なる多くの抗血小板薬があり，それらが日常診療で使用できることは海外に比べ非常に有利である。しかし，残念なことにそのうちの多くがわが国で創薬されたにもかかわらず，大規模臨床試験においてその有効性が明らかにされたものは少ない。

抗血小板薬は，その作用機序別に分類するのが一般的である。表 1 に示した。

1. アスピリン

アスピリンは現在最も頻用されている抗血小板薬であり，抗血小板療法の現在までの臨床報告の中心をなしている。アスピリンはシクロオキシゲナーゼを不可逆的にアセチル化し，アラキドン酸からのプロスタグランジン(PG)エンドペルオキシド生成を抑制することにより，血小板では強力な凝集活性を有する TXA_2 の生成を，血管内皮細胞では逆に強力な凝集抑制作用を有する PGI_2 の生成をそれぞれ抑制する。このアスピリンのもつ二つの作用は，抗血栓作用を考える際に相反することになり，いわゆる“アスピリンジレンマ”として知られており，それを克服するために低用量アスピリンの使用が推奨されているが，ATT の報告でのアスピリンの至適用量の検討では 75～150 mg/日が最も有効であり，75 mg 以下の低用量アスピリンの有用性は確認されなかった。アスピリンは，米国 FDA では既に 1985 年に抗血栓薬として認可されていたが，わが国では平成 12 年に漸くアスピリンが抗血栓薬として厚生労働省より認められた。わが国ではこれまで緩衝アスピリン(バファリン)が最も頻用されており，腸溶錠アスピリン(バイアスピリン)の使用は少なく，欧米の使用状況とは好対照であったが，近年，消化管出血副作用の少ない後者の剤型が好んで使用されるようになってきている。ちなみに，市販

表 1 抗血小板薬の分類

- | |
|---|
| (1) 膜レセプター・アンタゴニスト |
| (i) 刺激受容レセプター・アンタゴニスト
セロトニンレセプターアンタゴニスト(塩酸サルボグレラート) |
| (ii) GPIIb/IIIa 複合体アンタゴニスト
モノクローナル抗体(Abciximab)
ペプチド性アンタゴニスト(Eptifiban)
非ペプチド性アンタゴニスト(Tirofiban) |
| (2) ADP 受容体機能抑制
チクロピジン，クロピドグレル |
| (3) PG 関連薬 |
| (i) PG 代謝系作用薬
シクロオキシゲナーゼ阻害薬(アスピリン)
TXA_2 合成酵素阻害薬(オザグレル) |
| (ii) PGI_2 類似安定化合物(ベラプロスト) |
| (iii) イコサペント酸(イコサペント酸エチル) |
| (4) 環状ヌクレオチド代謝系作用薬 |
| (i) アデニル酸シクラーゼ活性化薬(ベラプロスト) |
| (ii) ホスホジエステラーゼ阻害薬(シロスタゾール，ジビリダモール) |

の小児用バファリンはアスピリンが含まれておらず，アセトアミノフェンであるので注意を要する。

ATT の報告では数ある抗血小板薬のうち，無作為化比較試験でアスピリンを上回る予防効果を示したものはクロピドグレルのみであった。アスピリンは 100 年の歴史を刻む安価で且つ安全な薬剤であり，抗血小板薬の第一選択薬であることは論をまたない。アスピリンの適応とならない患者としてはアスピリン・アレルギー，出血傾向，消化管出血などを有する患者である。

2. チクロピジン，クロピドグレル

チクロピジンは *in vitro* での血小板凝集抑制作用はないが，服用後約 24 時間で ADP 凝集が著明に低下する。その作用機序としては体内で生じた代謝物が最近クローニングされた G 蛋白共役 7

回膜貫通型 ADP 受容体に結合し、ADP の血小板への結合を阻害することによって Gi 蛋白を含む抑制的シグナル伝達を阻害し、血小板アデニル酸シクラーゼ活性を高めることで抗血小板作用を発現すると考えられている。チクロピジンの抗血小板作用はアスピリン同様不可逆的であり、その効果は血小板寿命の期間持続する。

クロピドグレルは、チクロピジン類似のチエノピリジン骨格を持つ化合物であり、同一の作用機序を有しながらより強力な抗血小板作用を示し、且つチクロピジン使用時の副作用として知られている無顆粒球症、肝障害、血栓性血小板減少性紫斑病の発生頻度が少ないことから、現在欧米ではチクロピジンに代わってクロピドグレルが用いられている。残念ながら、わが国では未だその使用が承認されていないが、75 mg の用量でチクロピジン 200 mg に相当する ADP 凝集抑制作用を発揮する。

それぞれの薬剤の大規模臨床試験として、TASS 試験、CAPRIE 試験がある^{7,8)}。TASS 試験は脳梗塞の再発予防試験であり、アスピリン 1,300 mg とチクロピジン 500 mg とを比較し、後者が有意に再発予防に有効であることを示している。CAPRIE 試験は脳梗塞、心筋梗塞、閉塞性動脈硬化症の 3 群、合計 19,185 症例を対象として、クロピドグレル 75 mg とアスピリン 325 mg を無作為に割り付け、1~3 年間追跡調査した。心筋梗塞などの血管性事故、死亡をエンドポイントとした所、クロピドグレル群はアスピリン群に比べて有意に低く ($p=0.043$)、好中球減少、肝障害などの発現は両群に差はなく、クロピドグレルの臨床上的有用性が認められ、これをもって米国 FDA はクロピドグレルを動脈硬化を基盤として発症する血栓症の予防薬として認可した。

3. シロスタゾール

シロスタゾールは cAMP ホスホジエステラーゼの特異的阻害薬としてわが国で開発合成された薬剤で、100 mg 投与後 3~4 時間で凝集が抑制され、投与中止後 48 時間以内でその作用は消失する。アスピリンと異なり、本剤は ADP の一次、二次凝集ともに抑制し、その抑制活性はアスピリンの 10 倍以上である。また、アラキドン酸凝集ではアスピリンと同等、チクロピジンより強い抑制効果を示す。最近、米国で行われた間欠性跛行の臨床トライアルにおいて、その有効性が確認された。また、アスピリンとの比較において冠動脈インターベンション後のイベント発生の抑制、血管内腔の狭窄抑制に有効であることが大規模無作為化試験ではないものも報告されている。

4. ベラプロスト

PGI₂ の安定なアナログで同等の強い凝集抑制作用を有し、わが国で開発され平成 4 年度より臨床使用が可能となった強力な抗血小板薬である。PGI₂ と異なり血管拡張作用、血圧低下作用は比較的弱い。本剤は慢性動脈閉塞症に適応が認められているが、その作用機序より考えて抗血小板薬としては非常に優れており、長期使用によるその他の血栓性病態への効果が期待されている。

5. 塩酸サルボグレラート

塩酸サルボグレラートは、わが国で開発された世界初の 5HT₂ 受容体拮抗薬である。それ自身の血小板凝集抑制作用は弱いですが、セロトニンにより増強された血小板凝集を抑制し、血管収縮抑制作用を有する。現在閉塞性動脈硬化症への適応があるが、その他の血栓症への適応については、その病態にセロトニンがどの程度関与しているかに大きくかかっていると思われる。

6. イコサペント酸

血中の不飽和脂肪酸イコサペント酸が高濃度

抗血小板薬の副作用の最も多いものは出血傾向である。

したがって、投与に際してはあらかじめ患者の出血性素因のスクリーニングを行う必要がある。

で、アラキドン酸が低濃度であるグリーンランドの人々は虚血性心疾患がきわめて少なく、血清脂質も低値であるとの事実に基づき、イコサペント酸をエチルエステル化して高純度に精製し世界で初めて製剤化したものである。

この投与により血小板凝集は抑制され、中性脂肪やコレステロールの低下が認められる。血小板凝集抑制作用の原因として膜リン脂質のEPA/AA比の上昇、TXA₂産生低下が考えられている。閉塞性動脈硬化症、高脂血症に適応がある。

7. GPIIb/IIIa インヒビター

最近、循環器領域で最も注目を集めている抗血小板薬である。一般に血小板凝集の発現にはフィブリノゲン受容体であるGPIIb/IIIa複合体の活性化が必須であり、これに直接結合してフィブリノゲンの血小板への結合を競合的に阻害する薬剤としてGPIIb/IIIaインヒビターが開発され、冠動脈インターベンション、急性冠症候群の治療にアスピリン、ヘパリンとの併用で用いられ、著しい臨床効果をもたらしている。現在欧米ではヒトマウスキメラ型モノクローナル抗体(Abciximab)、合成ペプチド(インテグレリン)、非ペプチド性化合物(チロフィバン)の三者が承認され、日常臨床で用いられているが、残念ながらわが国では未だ承認に至っていない。米国で行われた大規模臨床試験としてEPIC、EPILOG、CAPTURE、EPILOG-STENT、RAPPORTなどがあり、いずれもその有効性を確認しているが、その作用機序からみて、当然とはいえ、かなり重篤な出血副作用の発現も報告されている⁹⁾。

抗血小板薬の選択とその使用上の注意 ●

抗血小板薬の選択に、その作用機序を考慮することはいうまでもなく重要である。例えば、その病態にTXA₂が主役をなしているような場合は

アスピリンが選択されることになる。しかし残念なことに、血栓症の病態において血小板のどの機能が、あるいは血小板活性化機序のうちどの過程が重要な役割を演じているのかなど解明されていないことが多く、現在のところ抗血小板薬の選択に一定の基準があるわけではない。基準が確立されるまではempiricalに投与し、臨床例を積み重ね、抗血小板薬ごとの評価をしていくことになるだろう。しかし、そうはいっても薬剤の体内動態、副作用などを考慮し、症例により使い分ける必要がないわけではない。例えば、抗血小板薬の投与はほとんどの場合出血時間を延長させるが、投与中止後もアスピリン、チクロピジンなどでは、数日から1週間程度その作用が持続する。抗血小板療法施行中に外科手術の必要が生じ得るような疾患(例えば不安定狭心症患者がバイパス手術を受けることが予想されるときなど)では、これらの薬剤の使用には多少不便を感じる。

抗血小板療法を強力に実施しようとする場合は、作用機序の異なる二つの薬剤の組み合わせがしばしば用いられる。アスピリンとジピリダモールの組み合わせが最も多く用いられてきたが、実際に、アスピリン単独と比べ、併用療法が優っているという確実な根拠はない。しかし、併用療法の場合、出血傾向が強く出る危険性もあり、特にアスピリン+チクロピジンのように薬剤中止後もその作用がしばらく持続するような薬剤の組み合わせには十分な注意を払うことが必要である。

抗血小板薬の副作用の最も多いものは出血傾向である。したがって、投与に際してはあらかじめ患者の出血性素因のスクリーニングを行う必要がある。それらは出血時間、血小板数、APTT、プロトロンビン時間、フィブリノゲン、FDPなどである。もし出血時間が延長していれば、血小板凝集能、von Willebrand 因子(vWF)測定が必

要である。軽症 von Willebrand 病患者は臨床的に出血傾向を呈さず、検査により初めてみつかることも多く、またこれらの患者はアスピリンに非常に sensitive であるとの指摘もあり、念頭に入れておくことが必要である。

抗血小板薬投与中のモニタリングについて、経口抗凝固薬におけるプロトロンビン時間、トロンボテストなどに匹敵するものがあるかという点と凝固するものがないというのが現在のところの解答であろう。投与中血小板凝集能を測定し、凝集抑制がみられているかどうかを確認することは重要であるが、凝集をどの程度に抑制することが臨床効果の発現に重要であるかを示す成績はない。したがって、凝集能測定によって抗血小板薬投与のモニタリングを行うことは必ずしも必須とはいえないであろう。

おわりに ●

抗血小板療法の EBM について解説すると共にわが国で使用可能な抗血小板薬について略述した。残念ながらわが国においては循環器疾患への

抗血小板薬の使用は保険医療上は承認されていない。これまで多くの海外における臨床試験の報告をみても、この領域においても抗血小板療法の有用性は確立されており、本拙文が読者の参考になることを願うとともに、わが国での抗血小板療法の EBM が確立されることを望むものである。

文 献

- 1) Schomig, A. et al.: New Engl J Med 334: 1084, 1996
- 2) Antiplatelet Trialists' Collaboration: Brit Med J 308: 81, 1994
- 3) Antithrombotic Trialists' Collaboration: Brit Med J, 2002(in press)
- 4) Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group: New Engl J Med 321: 129, 1989
- 5) Reto, R. et al.: Brit Med J 296: 313, 1988
- 6) de Gaetano, G.: Lancet 357: 89-95, 2001
- 7) Haoss, W.K. et al.: New Engl J Med 321: 501, 1989
- 8) CAPRIE Steering Committee: Lancet 348: 1329, 1996
- 9) 池田康夫: 血栓と循環 8: 9, 2000

数多い内分泌機能検査はいかに選択し、実際にどう進めればよいのか？

内分泌機能検査ハンドブック

編 山下 直秀 東京大学 助教授
山路 徹 大蔵省印刷局小田原病院 院長

A5判・200頁・2色刷

定価 (本体 4,000 円 + 税)

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-2-7
☎03(3813)5478・Fax03(3813)7241

文光堂

■ 診断の際に機能検査の占める比重の大きい内分泌疾患における、検査の選択のしかたと実際の検査手技の進め方を、図表をふんだんに用いて具体的にわかりやすく解説。

■ 内分泌専門医や研修医、一般の臨床医、ナース、検査技師にも役立つコンパクトな参考書。